

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über die Gefäßverträglichkeit von Etomidate**

Paul Zistl

1974

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung der Chirurgischen
Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Holle

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von Etomidate

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Zistl

aus München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alfred Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Fritz Holle

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1974



Einleitung

Jede Art von Injektion birgt in sich die Gefahr der versehentlichen Fehlinjektion. Dies gilt in besonderem Mass bei intravenös zu verabreichenden Medikamenten und der damit verbundenen versehentlichen intraarteriellen Fehlinjektion. In der Literatur sind über 30 Medikamente beschrieben, die -irrtümlich intraarteriell appliziert- Gewebsschäden unterschiedlichsten Grades verursachten. Besonders fatal waren die Folgen bei einigen Narkotika.

Mehrfach (3,5,6,9) wurde berichtet über notwendig gewordene Armamputationen nach Fehlinjektion von Hydroxydion, ebenso schwerwiegend waren die Schädigungen durch Estil (7), das aus diesem Grund bereits ein Jahr nach Einführung in die Klinik wieder aus dem Handel gezogen werden musste.

Die gewebsschädigende Wirkung des Propanidid wurde von mehreren Untersuchern tierexperimentell nachgewiesen (4,6,8,11)

Es erscheint daher zwingend notwendig, jedes neue intravenös anzuwendende Medikament vor seiner klinischen Anwendung im Tierexperiment auf seine eventuelle gewebsschädigende Wirkung zu untersuchen. Dies geschah in der vorliegenden Arbeit mit dem neuen Hypnotikum Etomidate.

Ziel der Untersuchungen war es, herauszufinden, ob und wenn ja, welche Auswirkungen die intraarterielle Injektion des neuen Hypnotikums Etomidate hervorruft. Zu diesem Zweck wurde es verglichen mit Propanidid, das bekanntermassen bei intraarterieller Injektion Gewebsschäden hervorruft.

Substanzen

1. Etomidate (1)

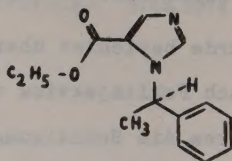


Abb.1: Strukturformel von Etomidate (R 16659)

Etomidate, Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2 = 244,28$, chemisch R-(+)-äthyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazol-5-carboxylat liegt vor in Form der freien Base. Es ist ein kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt von $65 - 70^\circ \text{C}$. In den vorliegenden Versuchen wurde es gelöst in Phosphatpuffer der Charge Nr. 73 E 03 verwendet.

2. Propanidid

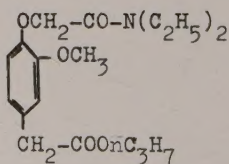


Abb.2: Strukturformel von Propanidid

Propanidid, Summenformel $C_{18}H_{27}N_2O_5$, chemisch ein Phenoxyessigsäurederivat, wurde in 2,5 und 5 %iger Lösung verwendet.

Versuchsordnung

Zur Durchführung der Versuche wurden Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 2300 Gramm verwendet. Zum Teil wurde in einem Abstand von mindestens 3 Wochen in beide Ohren eines Tieres injiziert, jedoch niemals zweimal in dasselbe Ohr. Die Versuche gliederten sich in 5 Gruppen.

Gruppe 1 1 ml Aqua bidest bei 10 Tieren

Gruppe 2 1 ml Phosphatpuffer bei 9 Tieren (Lösungsmittel für Etomidate, Charge Nr. 73 E 03 / 039)

Gruppe 3 1 ml Etomidate, gelöst in Phosphatpuffer der Charge 73 E 03, entsprechend einer Konzentration von 0,75 mg/ml bei 10 Tieren

Gruppe 4 1 ml 2,5%iges Propanidid, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml bei 10 Tieren

Gruppe 5 1 ml 5%iges Propanidid, entsprechend einer Konzentration von 50 mg/ml bei 10 Tieren

Injektionsmethode

Von den 3 am Kaninchenohr zur Verfügung stehenden Arterien erwies sich die mittlere, der Ramus intermedius a. auricularis caudalis als am leichtesten zu punktieren (Abb.3)

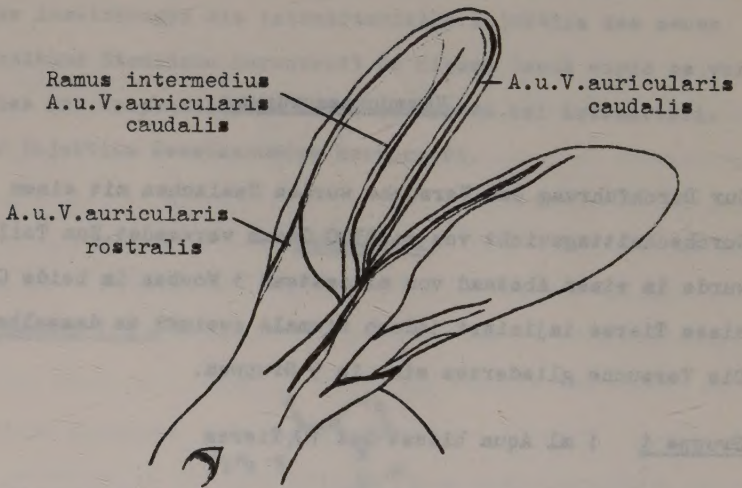


Abb.3:Die Gefäße am Kaninchenohr

Nach sorgfältiger Entfernung der Haare konnte die Arterie etwa am Übergang vom proximalen in das mittlere Drittel mit G 23 Infusionskanülen der Firma Braun/Melsungen in jedem Fall sicher direkt punktiert werden. Anschliessend wurde die jeweilige Substanz über eine auf die Infusionskanüle aufgesetzte Einmalspritze während 1 Minute intraarteriell injiziert (Abb.4)

Die von Kinmonth und Shepherd (2) 1959 angegebene Methode zur intraarteriellen Injektion am Kaninchenohr, wobei das Versuchstier zunächst intravenös narkotisiert und anschliessend die Arterie zur Punktion durch Hautinzision und Präparation freigelegt wird, erwies sich als zu aufwendig und überdies unnötig.

Auch erscheint in Anbetracht der Zartheit von Haut und Gefä-
ßen an dieser Stelle die technisch saubere Durchführung die-
der Methode als fragwürdig.

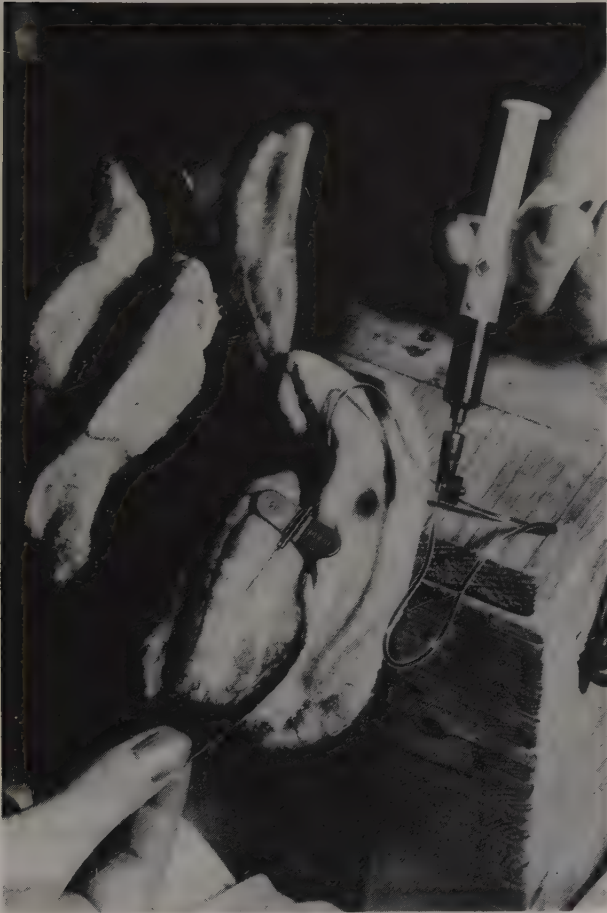


Abb.4: Intraarterielle Injektion in das Kaninchenohr

Ergebnisse

Gruppe 1

Injektion von 1 ml Aqua bideest bei 10 Tieren

Während der Injektion zeigte keines der 10 Versuchstiere Schmerz- oder Abwehrreaktionen. Lokale Reaktionen traten nicht auf, weder während der Injektion noch an den folgenden Tagen.

Gruppe 2

Injektion von 1 ml Phosphatpuffer bei 9 Tieren (Lösungsmittel für Etomidate, Charge Nr. 73 E 03 / 039

Wie bei der Injektion von Aqua bideest zeigte auch hier keines der Versuchstiere Schmerz- oder Abwehrreaktionen. Lokale Reaktionen traten weder während der Injektion noch später auf. Zu Störungen der Motorik und der Sensibilität an den behandelten Ohren kam es nicht, das Verhalten der Tiere war unauffällig.

Gruppe 3

Injektion von 1 ml Etomidate, gelöst in Phosphatpuffer der Charge 73 E 03, entsprechend einer Konzentration von 0,75 mg/ml bei 10 Tieren

Auch bei dieser Versuchsgruppe kam es bei keinem der 10 Tiere zu Schmerz- oder Abwehrreaktionen während der Injektion. Lokale Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Die Tiere versanken noch während der Injektion in Schlaf, der zwischen 3 und 5 Minuten anhielt. Nach dem Erwachen verhielten sich die Tiere völlig normal. Die Ohren wurden spontan hochgestellt, eine Einschränkung der aktiven Beweglichkeit war nicht festzustellen. Auch dürfte keine Störung der Sensibilität eingetreten sein, da die Tiere sowohl beim behandeln wie beim unbehandelten Ohr gleichermaßen auf Berührung und leichte Schmerzreize reagierten.

Gruppe 4

Injektion von 1 ml 2,5%igem Propanidid, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml bei 10 Tieren. (Tabelle 1)

Die Injektion wurde reaktionslos hingenommen. Jedoch bereits am nächsten Tag war es bei allen 10 Versuchstieren zu unterschiedlich stark ausgeprägten Entzündungen an den behandelten Ohren gekommen, die bei 9 Tieren das gesamte Ohr erfassten, bei einem Tier (108) auf den Verlauf der Arterie distal der Injektionsstelle beschränkt war. Mit einer Ausnahme - Tier 126 - liessen alle Tiere die behandelten Ohren schlaff herabhängen (Abb. 5)

Bei Tier 126 war die leichte Entzündung mit geringer ödematöser Schwellung bis zum 4. Tag post inj. vollständig abgeklungen, ebenso bei Tier 167, das ab dem 4. Tag post inj. das Ohr wieder stellen konnte und normal bewegte.



Abb.5:Erster Tag post inj. von 2,5%igem Propanidid in das linke Ohr

Bei Tier 122 hielt die Entzündung bis zum 6. Tag, bei Tier 164 bis zum 13. Tag post inj. an, wobei die Motilität der Ohren jeweils 2 Tage früher uneingeschränkt wiederhergestellt war. Bei den 6 übrigen Tieren vergingen infolge der Schwere der Entzündung fast 4 Wochen bis zum vollständigen Abklingen aller Symptome und normaler Sensibilität und Motilität der behandelten Ohren.

Gruppe 5

Injektion von 1 ml 5 %igem Propanidid, entsprechend einer Konzentration von 50 mg/ml bei 10 Tieren (Tabelle 2)

2 Tiere reagierten abwehrend auf die Injektion. Am Tag nach der Injektion liessen alle 10 Tiere das behandelte Ohr hängen, da sich schwerste Entzündungen mit massiver ödematöser Schwellung ausgebildet hatten. Nur Tier 174 war in etwas geringerem Ausmass betroffen, sodass bereits am 6. Tag ein normaler Befund erhoben werden konnte.

Bei den 9 übrigen Tieren entstanden im Verlauf der 2. Woche post inj. distal der Injektionsstelle Nekrosen unterschiedlicher Ausdehnung, die im schwersten Fall- Tier 116- zum Verlust fast des halben Ohrs führten (Abb. 6)



Abb.6: Zustand 2 Wochen nach Injektion von 1 ml 5%igem Propanidid in das rechte Kaninchenohr

Tabelle 1

Injektion von 1 ml 2,5 %igem Propanidid

Nr.	1.Tag	4.Tag	6.Tag	13.Tag	20.Tag	27.Tag
126	E Ö					
164	O E Ö	O E Ö	O E Ö			
119	O E Ö	O E Ö	O E Ö	E		
122	O E Ö	O E Ö				
167	O E					
175	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O	O	
108	O E Ö	O E	O E	O	O	
198	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O E	O E	
124	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O	
171	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O	O	

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt E = Entzündung
 Ö = Ödem

Tabelle 2

Injektion von 1 ml 5 %igem Propanidid

Nr.	1.Tag	2.Tag	3.Tag	6.Tag	9.Tag	15.Tag
187	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O N	O N	O N
135	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O N	O N	N
151	O E Ö	O E Ö	O E Ö	N	N	N
174	O E Ö	O E Ö	O E Ö			
172	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O N	O N	O N
173	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O N	O N	N
125	O E Ö	O E Ö	E Ö	N	N	N
199	O E Ö	O E Ö	O E Ö	N	N	N
109	O E Ö	O E Ö	O E Ö	O N Ö	O N	N
116	O E Ö	O Ö	O Ö	N	N	N

Zeichenerklärung: O = Ohr hängt E = Entzündung
 Ö = Ödem N = Nekrose

Diskussion

Zur Pathogenese der Gewebsschädigung nach intraarterieller Injektion von Kurzsnarkotika werden im Wesentlichen 3 Theorien diskutiert:

1.Spasmustheorie

2.Thrombosetheorie

3.direkte Gefässwandschädigung

1.Spasmustheorie

Die Ansicht, dass die Gewebsschädigung nach intraarterieller Injektion durch einen langdauernden Gefässspasmus verursacht wird, konnten Kinmonth und Shepherd (2) widerlegen. Sie injizierten Thiopental in die Femoralarterie des Kaninchens und konnten nachweisen, dass es unmittelbar nach der Injektion zu einer 30 Sekunden dauernden Vasokonstriktion und anschliessend für 1 Minute zu einer Vasodilatation kommt. Danach stellt sich das ursprüngliche Gefässlumen wieder ein. Dass es sich dabei um eine direkte Wirkung des Thiopentals auf die Gefässwand handelte und nicht um eine reflektorische, wurde dadurch erhärtet, dass der gleiche Effekt am denervierten Gefäss beobachtet wurde.

2.Thrombosetheorie

Die Ansicht von Kinmonth und Shepherd, dass die direkte Gefässwandschädigung durch das Thiopental primär zur Gefäss-

thrombose führe, wird von Waters (10) verneint. Nach seiner Ansicht kommt es in der peripheren Strombahn primär zu einer Präzipitation des Thiopentals durch eine pH-Verschiebung, deren Ausmass abhängig ist von der Konzentration der verwendeten Lösung. Die im Gefässlumen befindlichen Kristalle würden eine Noradrenalin ausschüttung hervorrufen, und erst bei genügend langem Andauern der mechanischen und humoralen Faktoren komme es zur Stase und schliesslich Thrombose.

3. direkte Gefässwandschädigung

Weis und Fischer zeigten schliesslich, dass das auslösende Moment für den Gewebeschaden in der Kapillarwand zu suchen ist (11). Sie injizierten Hexobarbital, Thiopental, G 29505 und Estil in die Arteria femoralis von Ratten. Mit Ausnahme von Hexobarbital kam es durch alle Substanzen zu schwersten Funktionsschädigungen der Extremitäten, bei Estil sogar zu völliger Nekrose der Extremität. Histologisch zeigte sich eine Schädigung der Kapillarwand, interstitielles Ödem mit diffuser granulozytärer Infiltration sowie infarktartige Muskelnekrosen.

Ruckes und Weis (8) injizierten Propanidid in 2,5 und 5 %iger Lösung und Thiopental in 2,5 %iger Lösung in die Arteria femoralis von Ratten. Histologische Untersuchungen zu verschiedenen Zeiten bestätigten die Befunde von Weis und Fischer. Erste Veränderungen waren bereits nach 30 Minuten nachweisbar, nach 60 Minuten kam es zur ödematösen Auflockerung und zelligen Infiltration des Interstitiums,

nach 6 Stunden zu Muskeldegeneration und reaktiver Entzündung.

Loeschke, Soga und Beer (4) prüften die Bedeutung von Konzentration und Kontaktzeit für das Ausmass der Gewebeschädigung. Sie zeigten, dass eine Erhöhung der Konzentration in ihrer schädigenden Wirkung eine Verlängerung der Kontaktzeit überwiegt.

Die in der Literatur mehrfach (4,6,8,11) beschriebene gewebeschädigende Wirkung des Propanidid nach intraarterieller Injektion wurde durch die eigenen Versuche bestätigt. Eindruckvoll kam die Abhängigkeit des Ausmasses der Schädigung von der Konzentration zur Darstellung. Während bei Verwendung von 2,5 %igem Propanidid die Schädigung in Form von Entzündung und schlaffer Parese voll reversibel war, führte die Verwendung von 5 %igem Propanidid zur Nekrosebildung mit teilweisem Verlust des Ohrs.

Durch Etomidate wurde keine Schädigung hervorgerufen. Die Ohren blieben nach Injektion völlig reizlos, Störungen der Sensibilität und Motorik traten nicht auf. Das Verhalten der Versuchstiere während der Injektionsdauer und nach dem Erwachen aus der mehrminütigen Narkose war unauffällig.

Zusammenfassung

Vor Seiner Einführung in die Klinik sollte untersucht werden, ob das neue Hypnotikum Etomidate gewebeschädigend wirkt. Es wurde am Kaninchenohr intraarteriell injiziert. Als Vergleichssubstanzen dienten das Lösungsmittel für Etomidate, Phosphatpuffer der Charge Nr. 73 E 03, Propanidid in 2,5 und 5 %iger Konzentration und Aqua bidest.

Keine Reaktionen traten auf bei Aqua bidest, Phosphatpuffer und Etomidate. Schwere Schädigungen in Abhängigkeit von der Konzentration traten auf bei Propanidid. Sie führten im schwersten Fall zum Verlust des halben Ohrs. Die Ergebnisse früherer Untersuchungen wurden, was das Propanidid betrifft, damit bestätigt.

Literaturverzeichnis

- 1 Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L.
and Lenaerts, F.M.
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazole-
-5-carboxylate (R 16659)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 8, 1234 (1971)
- 2 Kinmonth, J.B. and Shepherd, R.C.
Accidental injection of Thiopentone into arteries
Brit.med.J. 2, 914 (1959)
- 3 Loeschke, G.C. und Beer, R.
Nil nocere! Zur Vermeidung von Schäden infolge intra-
arterieller Fehlinjektion
Münch.med.Wschr. 24, 1121 (1962)
- 4 Loeschke, G.C., Soga, D. und Beer, R.
Untersuchungen über das Ausmass der Gewebsschäden
nach intraarterieller Injektion verschiedener Nar-
kotika
Münch.med.Wschr. 8, 421 (1963)
- 5 Lübke, F.
Über Erfahrungen mit der Steroidnarkose
Münch.med.Wschr. 103, 2319 (1961)

- 6 Meyer, W. und Theobald, W.

Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Gewebs-
schädigung bei intraarterieller Injektion am Tier
Anaesthesist 5, 150 (1963)

- 7 Perret, W.

Die Bedeutung des Injektionsortes zur Verhinderung
versehentlicher intraarterieller Injektion am Arm
Med.Klin. 57, 230 (1962)

- 8 Ruckes, J. und Weis, K.H.

Fehler und Gefahren: Histologische Veränderungen an
der Skelettmuskulatur innerhalb der ersten 24 Stunden
nach Injektion von Propanidid in die Arteria femo-
ralis der Ratte
Anaesthesist 12, 392 (1966)

- 9 Schwarzkopf, H.

Vermeidbare Gefäßschäden bei Presuren-Injektionen
Dtsch.med.Wschr. 25, 1089 (1958)

- 10 Waters, D.J.

Intra-arterial thiopentone
Anaesthesia 3, 346 (1966)

- 11 Weis, K.H. und Fischer, F.

Die Folgen der Injektion von Thiopental, Hexobarbital
und 2-Methoxy-4-allyl-phenoxy-essigsäure-N,N-diäthyl-
-amid in die Arteria femoralis der Ratte
Chirurg 33, 134 (1962)

Herrn Professor Dr.med.A.Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes. Bei der Durchführung der Versuche waren mir Fräulein Gabriele Sticker und Frau Lemke sehr behilflich. Für die Durchführung der Fotoarbeiten danke ich Fräulein Reichert.

Mein Name ist Paul Zistl. Ich wurde am 13.9.46 als Sohn von Paul Zistl, Kaufmann und seiner Ehefrau Maria, geb. Rüger in München geboren. 1952 trat ich in München in die Volksschule am Bayernplatz ein. 1956 setzte ich meine Schulausbildung am Alten Realgymnasium in München fort. Dort bestand ich im Juli 1965 die Reifeprüfung.

Im Herbst 1965 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, legte hier 1967 die Prüfung des Vorphysikums und 1968 die ärztliche Vorprüfung ab. 1972 bestand ich an der Universität München die ärztliche Prüfung.

Danach war ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Privatklinik Dr. Rinecker sowie auf der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing tätig.

Im Mai 1973 erhielt ich die Approbation.

Seit August 1973 bin ich als chirurgischer Assistent am Kreis- und Stadtkrankenhaus Freising tätig.

